



**PCT** WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro  
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICH NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<b>(51) Internationale Patentklassifikation</b> <sup>6</sup> : <b>A61K 9/20</b>		<b>A2</b>	<b>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer:</b> <b>WO 97/15293</b>
			<b>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:</b> <b>1. Mai 1997 (01.05.97)</b>
<b>(21) Internationales Aktenzeichen:</b>	PCT/EP96/04601		
<b>(22) Internationales Anmeldedatum:</b>	23. Oktober 1996 (23.10.96)		
<b>(30) Prioritätsdaten:</b>	195 39 361.9	23. Oktober 1995 (23.10.95)	DE
<b>(71) Anmelder</b> ( <i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i> ):	BASF AK-TIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-67056 Ludwigshafen (DE).		
<b>(72) Erfinder; und</b>			
<b>(75) Erfinder/Anmelder</b> ( <i>nur für US</i> ):	BREITENBACH, Jörg [DE/DE]; Hans-Sachs-Ring 7a, D-68199 Mannheim (DE). HÄRTL, Axel, Paul [DE/DE]; Rat-Klingmann-Weg 3, D-67246 Dirmstein (DE). HOFMANN, Jürgen [DE/DE]; Münschbuschweg 30c, D-67069 Ludwigshafen (DE). ROSENBERG, Joerg [DE/DE]; Bruchstrasse 29, D-67158 Ellerstadt (DE). SCHIESSL, Michael [DE/DE]; Otto-Hahn-Strasse 11b, D-67454 Haßloch (DE). ZETTLER, Hans, Dieter [DE/DE]; Bückelhaube 23, D-67269 Grünstadt (DE).		
<b>(74) Anwalt:</b>	REITSTÖTTER, KINZEBACH & PARTNER; Postfach 86 06 49, D-81633 München (DE).		

(54) Title: METHOD OF PRODUCING MULTI-LAYER MEDICAMENTS IN SOLID FORM FOR ORAL OR RECTAL ADMINISTRATION

**(54) Bezeichnung:** VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON MEHRSCHICHTIGEN, FESTEN ARZNEIFORMEN ZUR ORALEN ODER REKTALEN VERABREICHUNG

### (57) Abstract

The invention concerns a method of producing multi-layer medicaments in solid form for oral or rectal administration. At least two substances, which each comprise a thermoplastic, pharmacologically acceptable polymer binder which is soluble or can swell in a physiological environment, at least one of the substances comprising a pharmaceutical active substance, are coextruded and the coextruded multi-layer material is shaped to form the desired medicament.

### (57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung mehrschichtiger, fester Arzneiformen zur oralen oder rektalen Verabreichung, wobei man mindestens zwei Massen, die jeweils ein thermoplastisches, pharmakologisch akzeptables und in physiologischer Umgebung lösliches oder quellbares polymeres Bindemittel umfassen und von denen wenigstens eine einen pharmazeutischen Wirkstoff enthält, koextrudiert und das koextrudierte mehrschichtige Material zu der gewünschten Arzneiform formt.

#### ***LEDIGLICH ZUR INFORMATION***

**Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.**

<b>AM</b>	Armenien	<b>GB</b>	Vereinigtes Königreich	<b>MX</b>	Mexiko
<b>AT</b>	Österreich	<b>GE</b>	Georgien	<b>NE</b>	Niger
<b>AU</b>	Australien	<b>GN</b>	Guinea	<b>NL</b>	Niederlande
<b>BB</b>	Barbados	<b>GR</b>	Griechenland	<b>NO</b>	Norwegen
<b>BE</b>	Belgien	<b>HU</b>	Ungarn	<b>NZ</b>	Neuseeland
<b>BF</b>	Burkina Faso	<b>IE</b>	Irland	<b>PL</b>	Polen
<b>BG</b>	Bulgarien	<b>IT</b>	Italien	<b>PT</b>	Portugal
<b>BJ</b>	Benin	<b>JP</b>	Japan	<b>RO</b>	Rumänien
<b>BR</b>	Brasilien	<b>KE</b>	Kenya	<b>RU</b>	Russische Föderation
<b>BY</b>	Belarus	<b>KG</b>	Kirgisistan	<b>SD</b>	Sudan
<b>CA</b>	Kanada	<b>KP</b>	Demokratische Volksrepublik Korea	<b>SE</b>	Schweden
<b>CF</b>	Zentrale Afrikanische Republik	<b>KR</b>	Republik Korea	<b>SG</b>	Singapur
<b>CG</b>	Kongo	<b>KZ</b>	Kasachstan	<b>SI</b>	Slowenien
<b>CH</b>	Schweiz	<b>LI</b>	Liechtenstein	<b>SK</b>	Slowakei
<b>CI</b>	Côte d'Ivoire	<b>LK</b>	Sri Lanka	<b>SN</b>	Senegal
<b>CM</b>	Kamerun	<b>LR</b>	Liberia	<b>SZ</b>	Swasiland
<b>CN</b>	China	<b>LK</b>	Litauen	<b>TD</b>	Tschad
<b>CS</b>	Tschechoslowakei	<b>LU</b>	Luxemburg	<b>TG</b>	Togo
<b>CZ</b>	Tschechische Republik	<b>LV</b>	Lettland	<b>TJ</b>	Tadschikistan
<b>DE</b>	Deutschland	<b>MC</b>	Monaco	<b>TT</b>	Trinidad und Tobago
<b>DK</b>	Dänemark	<b>MD</b>	Republik Moldau	<b>UA</b>	Ukraine
<b>EE</b>	Estland	<b>MG</b>	Madagaskar	<b>UG</b>	Uganda
<b>ES</b>	Spanien	<b>ML</b>	Mali	<b>US</b>	Vereinigte Staaten von Amerika
<b>FI</b>	Finnland	<b>MN</b>	Mongolei	<b>UZ</b>	Usbekistan
<b>FR</b>	Frankreich	<b>MR</b>	Mauritanien	<b>VN</b>	Vietnam
<b>GA</b>	Gabon	<b>MW</b>	Malawi		

**VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON MEHRSCHICHTIGEN, FESTEN  
ARZNEIFORMEN ZUR ORALEN ODER REKTALEN VERABREICHUNG**

5 Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von mehrschichtigen, festen Arzneiformen zur oralen oder rektalen Verabreichung sowie die mit dem erfindungsgemäßen Verfahren erhältlich Arzneiformen.

10 Arzneiformen aus mehreren Schichten, beispielsweise Manteltabletten, Mehrschichttabletten, Manteldragees und Mehrschichtdragees, finden immer häufigere Anwendung, beispielsweise um miteinander unverträgliche Wirkstoffe zu kombinieren oder um die Abgabe einer Initial- und Erhaltungsdosis bei Retardarzneiformen zu bewerkstelligen. Die Herstellung derartiger Arzneiformen erfolgt nach klassischen Methoden. So erfolgt die Herstellung von Manteltabletten durch Trockendragierung und die Herstellung von Mehrschichttabletten durch Verpressen von zwei oder mehreren Schichten von Granulaten. Hierfür sind Spezialmaschinen erforderlich, die in ihrer Arbeitsweise den üblichen Rundläufern ähneln, wobei mindestens zwei Füll- und Preßstationen Voraussetzung sind. Diese herkömmlichen Verfahren sind deshalb aufwendig und kostenintensiv.

25 Seit einiger Zeit ist ein Verfahren zur Herstellung von Tabletten bekannt, das im Vergleich zu dem vielstufigen, diskontinuierlichen klassischen Tablettierungsverfahren wesentlich einfacher ist. Es besteht darin, daß man den Wirkstoff in einem polymeren Bindemittel aufnimmt, die wirkstoffhaltige Polymerschmelze extrudiert und den aus dem Extruder austretenden Strang in geeigneter Weise formt, siehe beispielsweise EP-A-240 904 und 240 906.

30 Aus der Kunststofftechnik ist die sogenannte Coextrusion bekannt, bei der Schmelzeströme aus mehreren Extrudern in einem Werkzeug so zusammengeführt werden, daß sich der gewünschte Schichtaufbau aus verschiedenen Thermoplasten ergibt. In der Pharmaindustrie

ist der Einsatz der Coextrusion hauptsächlich auf die Herstellung von Verpackungsfolien begrenzt. Darüber hinaus ist die Herstellung von Polymerkapseln und gecoateten Wirkstoffen in Form eines Fischmedikamentes und eines Implantats bekannt:

5

Die WO-A-89/12442 beschreibt eine pharmazeutische Dosierungsform für die Medikation von Fischen. Arzneimittel werden Fischen in der Regel über das Futter verabreicht, d.h. das Arzneimittel wird mit dem Futter vermischt. Dabei bestand das Problem, daß das arzneimittelhaltige Futter aufgrund seines Geschmackes von den Fischen nicht angenommen wurde. Das hatte zur Folge, daß ein großer Teil des arzneimittelhaltigen Futters über längere Zeit im Wasser verblieb, ungenutzt blieb und absinken konnte. Dies führte zu einer unerwünschten Freisetzung des Arzneimittels in das Wasser, was natürlich eine Verschmutzung des Wassers zur Folge hatte.

Zur Lösung dieses Problems schlägt die WO 89/12442 eine durch Coextrusion erhaltene Dosierungsform vor, die aus einer äußeren Schicht besteht, welche eine innere Kammer umgibt. Die äußere Schicht besteht aus einem Stärkederivat, das ein geeignetes tierisches oder pflanzliches Material enthält, um die Dosierungsform den Fischen annehmbar zu machen. Außerdem ist die äußere Schicht für Wasser und den in der inneren Kammer enthaltenen Wirkstoff impermeabel. Die innere Kammer enthält den Wirkstoff in einer viskosen Suspension, welche die Kammer nur teilweise ausfüllt. Dadurch wird ein Luftraum bereitgestellt, welcher der Dosierungsform den nötigen Auftrieb verleiht, damit sie nicht absinkt, sondern im Wasser schwimmt.

30

Die US-A-5,283,187 beschreibt ein Implantat, das als Wirkstoff eine Zellsuspension enthält, welche in eine semipermeable Polymermembran eingeschlossen ist. Die Herstellung des Implantats erfolgt durch Coextrusion der Zellsuspension mit einer Lösung des Polymers in einem geeigneten mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel. Das Polymer muß so gewählt sein, daß es beim

Extrudieren koaguliert und ein Netzwerk aus Kanälen bildet, so daß die Membran semipermeabel wird.

Die EP-A-303 306 beschreibt ein zylindrisches Implantat, das einen Kern aus einem Ethylen/Vinylacetat-Copolymer mit einem Schmelzindex von mehr als 10 g/10 min und einem Vinylacetatgehalt von mindestens 20 Gew.-% aufweist. Der Kern ist von einer Membran mit einer Dicke von 50 bis 250  $\mu\text{m}$  umgeben, welche ebenfalls aus einem Ethylen/Vinylacetat-Copolymer besteht. Dieses Polymer besitzt allerdings einen Schmelzindex von weniger als 10 g/10 min und einen Vinylacetatgehalt von weniger als 20 Gew.-%. Die Membran dient dazu, die Freisetzung des im Kern enthaltenen Wirkstoffes, ein Kontrazeptivum, so zu regulieren, daß dieses in einer Tagesdosis von 15 bis 30  $\mu\text{g}$  über einen Zeitraum von wenigstens 2 Jahren freigesetzt wird. Das Implantat wird durch Coextrusion der beiden Polymerschichten hergestellt.

Die oben erwähnten Implantate werden parenteral, beispielsweise subkutan, verabreicht. Die äußere Schicht der Implantate ist so beschaffen, daß sie sich in den Körperflüssigkeiten nicht auflöst und das Implantat daher auf einfache Weise wieder aus dem Körper entfernt werden kann.

Demgegenüber bestehen ganz andere Anforderungen an eine oral oder rektal verabreichbare Arzneiform, welche die gezielte Einstellung der gewünschten Freisetzungscharakteristik des Wirkstoffes erlauben soll. Eine derartige Arzneiform soll, im Vergleich zu einem Implantat, den Wirkstoff relativ rasch in der gewünschten Weise und am gewünschten Ort freisetzen und sich zweckmäßigerweise in Körperflüssigkeit auflösen.

Der vorliegenden Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, feste, oral oder rektal verabreichbare Arzneiformen sowie ein Verfahren zu ihrer Herstellung zur Verfügung zu stellen, das es erlaubt, die Arzneiform auf einfache und schonende Weise herzustellen und für die gewünschte Freisetzungscharakteristik zu

sorgen.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß diese Aufgabe durch eine mehrschichtige feste Arzneiform gelöst wird, die durch  
5 Coextrusion von zwei Massen aus einem pharmazeutisch akzeptablen thermoplastischen Polymer, von denen wenigstens eine einen pharmazeutischen Wirkstoff enthält, erhältlich ist.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher ein Verfahren zur  
10 Herstellung mehrschichtiger fester Arzneiformen zur oralen oder rektalen Verabreichung, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man mindestens zwei Massen, die jeweils ein thermoplastisches, physiologisch akzeptables und in physiologischer Umgebung lösliches oder quellbares polymeres Bindemittel umfassen und von denen  
15 wenigstens eine einen pharmazeutischen Wirkstoff enthält, coextrudiert und das coextrudierte mehrschichtige Material zu der gewünschten Arzneiform formt, sowie die Arzneiformen, die nach diesem Verfahren erhältlich sind.

20 Es zeigt:

Fig. 1 eine schematische Schnittdarstellung der Coextrusion und Formung von Tabletten mit einer Formwalze

25 Fig. 2 eine schematische Schnittdarstellung der Formung von Tabletten mit einer Quetschvorrichtung.

Zu festen Arzneiformen für die orale und rektale Verabreichung zählen insbesondere Tabletten, Dragees, Pastillen und Pellets  
30 sowie Suppositorien.

Die erfindungsgemäß hergestellten Arzneiformen sind vorzugsweise so beschaffen, daß die äußere Schicht (die äußeren Schichten) keine Membran darstellt (darstellen), sondern in der Körperflüssigkeit löslich und/oder quellbar ist (sind) und gegebenenfalls eine Schutz- oder Haftsicht darstellt.

Die erfindungsgemäß herstellbaren Arzneiformen umfassen vorzugsweise zwei oder drei Schichten. Sie können in offener oder geschlossener Form vorliegen, insbesondere als offene oder geschlossene Mehrschichttablette.

5

Wenigstens eine der Schichten enthält wenigstens einen pharmazeutischen Wirkstoff. Es ist auch möglich, einen weiteren Wirkstoff in eine andere Schicht aufzunehmen. Dies hat den Vorteil, daß zwei miteinander unverträgliche Wirkstoffe verarbeitet werden können oder daß die Freisetzungscharakteristik des Wirkstoffes gesteuert werden kann. Beispielsweise ist es möglich, eine Initialdosis zur Aufnahme eines Wirkstoffes in eine der äußeren Schichten und eine Erhaltungsdosis durch Aufnahme des Wirkstoffes in die innere(n) Schicht(en) bereitzustellen.

15

Die Dicke der Schichten kann in Abhängigkeit von der gewünschten Freisetzungscharakteristik gewählt werden. Je dicker die Schicht ist, umso länger wird die Freisetzung des Wirkstoffes verzögert, d.h. umso länger hält die Wirkung an.

20

Die erfindungsgemäßen Arzneiformen sind insbesondere geeignet, um das sogenannte Colon-Targeting zu bewerkstelligen. Zu diesem Zweck kann die Freisetzung des Wirkstoffes durch die Wahl entsprechender Materialien zeitlich, pH-abhängig oder enzymabhängig gesteuert werden. Die zeitliche Steuerung kann beispielsweise durch die Dicke einer Schicht und/oder rasch oder langsam sich auflösende Materialien erfolgen. Eine relativ rasche Auflösung erfolgt beispielsweise mit Polyvinylpyrrolidon, eine relativ langsame Auflösung mit Ethylcellulose, Polyacrylaten oder Polymethacrylaten (Eudragit RL, RS).

Die pH-abhängige Steuerung kann durch Verwendung magensaftlöslicher (z.B. Polyvinylpyrrolidon) und/oder magensaftresistenter, darmsaftlöslicher Materialien (z.B. Cellulosephthalate, Polyacrylate oder Methacrylate (Endragit L 30 D oder S)) erfolgen.

Die enzymabhängige Steuerung kann beispielsweise durch Verwendung von Materialien erfolgen, die den Wirkstoff erst unter Einwirkung von Enzymen im Darm freisetzen, wie Galactomannane.

5 Die Herstellung der Arzneiformen erfolgt ausgehend von mindestens zwei separaten Massen (Mischungen), welche jeweils mindestens ein thermoplastisches, pharmakologisch akzeptables polymeres Bindemittel, ggf. einen oder mehrere pharmazeutische Wirkstoffe sowie einen oder mehrere übliche Hilfsstoffe umfassen und welche durch  
10 Schmelzen oder Erweichen mindestens einer Komponente teigig bis zähflüssig (thermoplastisch) und daher extrudierbar werden. Die Glasübergangstemperatur der Masse liegt unter der Zersetzungstemperatur aller in der Masse enthaltenen Komponenten. Das Bindemittel soll vorzugsweise in physiologischer Umgebung löslich  
15 oder quellbar sein. Beispiele für geeignete Bindemittel sind Polyvinylpyrrolidon (PVP), Copolymerisate von N-Vinylpyrrolidon (NVP) und Vinylestern, insbesondere Vinylacetat, Copolymerisate von Vinylacetat und Crotonsäure, teilverseiftes Polyvinylacetat, Polyvinylalkohol, Polyhydroxyalkylacrylate, Polyhydroxy-  
20 alkylmethacrylate, Polyacrylate und Polymethacrylate (Eudragit-Typen), Copolymerisate von Methylmethacrylat und Acrylsäure, Celluloseester, Celluloseether, insbesondere Methylcellulose und Ethylcellulose, Hydroxyalkylcellulosen, insbesondere Hydroxypropylcellulose, Hydroxyalkyl-Alkylcellulosen, insbesondere Hydrox-  
25 ypropyl-Ethylcellulose, Cellulosephthalate, insbesondere Celluloseacetatphthalat und Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, Stärke, Stärkederivate, z.B. Maltodextrine, Zuckeralkohole, wie Mannit oder Palatinose, und Mannane, insbesondere Galactomannane. Die K-Werte (nach H. Fikentscher, Cellulose-Chemie 13 (1932),  
30 Seiten 58 bis 64 und 71 und 74) der Polymeren liegen im Bereich von 10 bis 100, vorzugsweise 12 bis 70, insbesondere 12 bis 35, für PVP vorzugsweise bei 12 bis 35, insbesondere bei 12 bis 17.

Bevorzugte Bindemittel zur Aufnahme eines Wirkstoffes sind Polyvinylpyrrolidon, Copolymerisate von N-Vinylpyrrolidon und Vinylestern und Hydroxyalkylacrylate.

Bevorzugte Bindemittel für wirkstofffreie Schichten sind in wässrigem Medium oder bei pH < 5 unlösliche Bindemittel, insbesondere Hydroxyalkylcellulosen, Alkylcellulosen, Hydroxyalkyl-Alkylcellulosen, Polyacrylate, Cellulosephthalate, Polylactide und Galactomannane.

Das polymere Bindemittel muß in der Gesamtmasse aller Komponenten im Bereich von 50 bis 180, vorzugsweise 60 bis 130°C erweichen oder schmelzen, so daß die Masse extrudierbar ist. Die Glasübergangstemperatur der Mischung muß daher unter 180°C, vorzugsweise unter 130°C liegen. Erforderlichenfalls wird sie durch übliche pharmakologisch akzeptable weichmachende Hilfsstoffe herabgesetzt, wie langkettige Alkohole, Ethylenglykol, Propylenglykol, Glycerin, Trimethylolpropan, Triethyleneglykol, Zuckeralohole, z.B. Butandiole, Pentanole, wie Pentaerythrith oder Hexanole, Polyethylenglykole, Polypropylenglykole, Polyethylen-propylenglykole, Silicone, aromatische Carbonsäureester (z.B. Dialkylphthalate, Trimellithsäureester, Benzoesäureester, Terephthalsäureester) oder aliphatische Dicarbonsäureester (z.B. Dialkyladipate, Sebacinsäureester, Azelainsäureester, Zitronen- und Weinsäureester) Fettsäureester, wie Glycerinmono-, Glycerindi- oder Glycerintriacetat oder Natriumdiethylsulfosuccinat. Die Konzentration an Weichmacher beträgt im allgemeinen 0,5 bis 15, vorzugsweise 0,5 bis 5 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Masse für die jeweilige Schicht. Vorzugsweise umfaßt die Mischung keinen Weichmacher.

Übliche galenische Hilfsstoffe, deren Gesamtmenge bis zu 100 Gew.-% bezogen auf das Polymerisat, betragen kann, sind z.B. Streckmittel bzw. Füllstoffe, wie Silikate oder Kieselerde, Magnesiumoxid, Aluminiumoxid, Titanoxid, Stearinsäure oder deren Salze, z.B. das Magnesium- oder Kalziumsalz, Methylcellulose, Natrium-Carboxymethylcellulose, Talkum, Saccharose, Lactose, Getreide- oder Maisstärke, Kartoffelmehl, Polyvinylalkohol, insbesondere in einer Konzentration von 0,02 bis 50, vorzugsweise

0,20 bis 20 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Masse für die jeweilige Schicht;

5 Schmiermittel, wie Aluminium- und Calciumstearat, Talcum und Silicone, in einer Konzentration von 0,1 bis 5, vorzugsweise 0,1 bis 3 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Masse für die jeweilige Schicht;

10 Farbstoffe, wie Azofarbstoffe, organische oder anorganische Pigmente oder Farbstoffe natürlicher Herkunft, wobei anorganische Pigmente in einer Konzentration von 0,001 bis 10, vorzugsweise 0,5 bis 3 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Masse für die jeweilige Schicht, bevorzugt sind;

15 Fließmittel, wie tierische oder pflanzliche Fette, insbesondere in hydrierter Form und solche, die bei Raumtemperatur fest sind. Diese Fette haben vorzugsweise einen Schmelzpunkt von 50°C oder höher. Bevorzugt sind Triglyceride der C<sub>12</sub>-, C<sub>14</sub>-, C<sub>16</sub>- und C<sub>18</sub>-Fettsäuren. Auch Wachse, wie Carnaubawachs, sind brauchbar. Diese 20 Fette und Wachse können vorteilhaft alleine oder zusammen mit Mono- und/oder Diglyceriden oder Phosphatiden, insbesondere Lecithin, zugemischt werden. Die Mono- und Diglyceride stammen vorzugsweise von den oben erwähnten Fettsäuretypen ab. Die Gesamtmenge an Fetten, Wachsen, Mono-, Diglyceriden und/oder 25 Lecithinen beträgt 0,1 bis 30, vorzugsweise 0,1 bis 5 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Masse für die jeweilige Schicht;

30 Stabilisatoren, wie Antioxidanzien, Lichtstabilisatoren, Hydroperoxid-Vernichter, Radikalfänger, Stabilisatoren gegen mikrobiellen Befall.

Ferner können Netz-, Konservierungs-, Spreng-, Adsorptions-, 35 Formentrenn- und Treibmittel zugesetzt werden (vgl. z.B. H. Sucker et al. Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart 1978).

Unter Hilfsstoffen im Sinne der Erfindung sind auch Substanzen zur Herstellung einer festen Lösung mit dem pharmazeutischen Wirkstoff zu verstehen. Diese Hilfsstoffe sind beispielsweise Pentaerythrit und Pentaerythrit-tetracaetat, Polymere wie z.B.

5 Polyethylen- bzw. Polypropylenoxide und deren Blockcopolymere (Poloxamere), Phosphatide wie Lecithin, Homo- und Copolymere des Vinylpyrrolidons, Tenside wie Polyoxyethylen-40-stearat sowie Zitronen- und Bernsteinsäure, Gallensäuren, Sterine und andere wie z.B. bei J. L. Ford, Pharm. Acta Helv. 61, 69-88 (1986) ange-  
10 geben.

Einige Voraussetzung für die Eignung von Hilfsstoffen ist eine ausreichende Temperaturstabilität.

15 Unter pharmazeutischen Wirkstoffen im Sinne der Erfindung sind alle Stoffe mit einer pharmazeutischen Wirkung und möglichst geringen Nebenwirkungen zu verstehen, sofern sie sich unter den Verarbeitungsbedingungen nicht zersetzen. Die Wirkstoffmenge pro Dosiseinheit und die Konzentration können je nach Wirksamkeit und  
20 Freisetzungsgeschwindigkeit in weiten Grenzen variieren. Die einzige Bedingung ist, daß sie zur Erzielung der gewünschten Wirkung ausreichen. So kann die Wirkstoffkonzentration im Bereich von 0,1 bis 95, vorzugsweise von 20 bis 80, insbesondere 30 bis 70 Gew.-% liegen. Auch Wirkstoff-Kombinationen, z.B. Ibuprofen/-  
25 Coffein, können eingesetzt werden. Wirkstoffe im Sinne der Erfindung sind auch Vitamine und Mineralstoffe, sowie Pflanzenbehandlungsmittel und Insektizide. Zu den Vitaminen gehören die Vitamine der A-Gruppe, der B-Gruppe, worunter neben B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub> und B<sub>12</sub> sowie Nicotinsäure und Nicotinamid auch Verbindungen mit Vitamin  
30 B-Eigenschaften verstanden werden, wie z.B. Adenin, Cholin, Pantothensäure, Biotin, Adenylsäure, Folsäure, Orotsäure, Pangamsäure, Carnitin, p-Aminobenzoësäure, myo-Inosit und Liponsäure, sowie Vitamin C, Vitamine der D-Gruppe, E-Gruppe, F-Gruppe, H-Gruppe, I- und J-Gruppe, K-Gruppe und P-Gruppe. Zu Wirk-  
35 stoffen im Sinne der Erfindung gehören auch Peptidtherapeutika.

Das erfindungsgemäße Verfahren ist beispielsweise zur Verarbeitung folgender Wirkstoffe geeignet:

Acebutolol, Acetylcystein, Acetylsalicylsäure, Acyclovir, Al-  
5 brazolam, Alfacalcidol, Allantoin, Allopurinol, Ambroxol, Amikacin, Amilorid, Aminoessigsäure, Amiodaron, Amitriptylin, Amlodipin, Amoxicillin, Ampicillin, Ascorbinsäure, Aspartam, Astemizol, Atenolol, Beclomethason, Benserazid, Benzalkonium-Hydrochlorid, Benzocain, Benzoësäure, Betamethason, Bezafibrat, Biotin, Biperiden,  
10 Bisoprolol, Bromazepam, Bromhexin, Bromocriptin, Budesonid, Bufexamac, Buflomedil, Buspiron, Coffein, Campher, Captopril, Carbamazepin, Carbidopa, Carboplatin, Cefachlor, Cefalexin, Cefatroxil, Cefazolin, Cefixim, Cefotaxim, Ceftazidim, Ceftriaxon, Cefuroxim, Celedilin, Chloramphenicol, Chlorhexidin, Chlorpheniramin, Chlortalidon, Cholin, Cyclosporin, Cilastatin, Cimetidin, Ciprofloxacin, Cisapride, Cisplatin, Clarithromycin, Clävulansäure, Clomibramin, Clonazepam, Clonidin, Clotrimazol, Codein, Cholestyramin, Cromoglycinsäure, Cyanocobalamin, Cyproteron, Desogestrel, Dexamethason, Dexpanthenol, Dextromethorphan, Dex-  
20 tropropoxiphen, Diazepam, Diclofenac, Digoxin, Dihydrocodein, Dihydroergotamin, Dihydroergotoxin, Diltiazem, Diphenhydramin, Dipyridamol, Dipyrone, Disopyramid, Domperidon, Dopamin, Doxocyclin, Enalapril, Ephedrin, Epinephrin, Ergocalciferol, Ergotamin, Erythromycin, Estradiol, Ethinylestradiol, Etoposid, Eucalyptus  
25 Globulus, Famotidin, Felodipin, Fenofibrat, Fenoterol, Fentanyl, Flavin-Mononucleotid, Fluconazol, Flunarizin, Fluorouracil, Fluoxetin, Flurbiprofen, Furosemid, Gallopamil, Gemfibrozil, Gentamicin, Ginkgo Biloba, Glibenclamid, Glipizid, Clozapin, Glycyrrhiza glabra, Griseofulvin, Guaifenesin, Haloperidol, Heparin, Hyaluronsäure, Hydrochlorothiazid, Hydrocodon, Hydrocor-  
30 tison, Hydromorphon, Ipratropium-Hydroxid, Ibuprofen, Imipenem, Indometacin, Iohexol, Iopamidol, Isosorbid-Dinitrat, Isosorbid-Mononitrat, Isotretinoin, Ketotifen, Ketoconazol, Ketoprofen, Ketonolac, Labatalon, Lactulose, Lecithin, Levocarnitin, Levodopa, Levoglutamide, Levonorgestrel, Levothyroxin, Lidocain, Lipase, Lipramin, Lisinopril, Loperamid, Lorazepam, Lovastatin, Me-

droxyprogesteron, Menthol, Methotrexat, Methyldopa, Methylprednisolon, Metoclopramid, Metoprolol, Miconazol, Midazolam, Minocyclin, Minoxidil, Misoprostol, Morphin, Multivitamin-Mischungen bzw. -kombinationen und Mineralsalze, N-Methylephedrin, Naftidrofuryl, Naproxen, Neomycin, Nicardipin, Nicergolin, Nicotinamid, Nicotin, Nicotinsäure, Nifedipin, Nimodipin, Nitrazepam, Nitrendipin, Nizatidin, Norethisteron, Norfloxacin, Norgestrel, Nortriptylin, Nystatin, Ofloxacin, Omeprazol, Ondansetron, Pancreatin, Panthenol, Pantothensäure, Paracetamol, Penicillin G, 10 Penicillin V, Phenobarbital, Phenoxifyllin, Phenoxymethylenpicillin, Phenylephrin, Phenylpropanolamin, Phenytoin, Piroxicam, Polymyxin B, Povidon-Iod, Pravastatin, Prazepam, Prazosin, Prednisolon, Prednison, Promocriptin, Propafenon, Propranolol, Proxiphyllin, Pseudoephedrin, Pyridoxin, Quinidin, Ramipril, Ranitidin, 15 Reserpin, Retinol, Riboflavin, Rifampicin, Rutosid, Saccharin, Salbutamol, Salcatonin, Salicylsäure, Simvastatin, Somatropin, Sotalol, Spironolacton, Sucralfat, Sulbactam, Sulfamethoxazol, Sulfasalazin, Sulpiridid, Tamoxifen, Tegafur, Teprenon, Terazosin, Terbutalin, Terfenadin, Tetracyclin, Theophyllin, Thiamin, 20 Tiolopidin, Timolol, Tranexamsäure, Tretinoïn, Triamcinolon-Acetonid, Triamteren, Trimethoprim, Troxerutin, Uracil, Valproinsäure, Vancomycin, Verapamil, Vitamin E, Volinsäure, Zidovudin.

Bevorzugte Wirkstoffe sind Ibuprofen (als Racemat, Enantiomer 25 oder angereichertes Enantiomer), Ketoprofen, Flurbiprofen, Acetylsalicylsäure, Verapamil, Paracetamol, Nifedipin oder Captopril.

Im einzelnen kann es zur Ausbildung von festen Lösungen kommen.

Der Begriff "feste Lösungen" ist dem Fachmann geläufig, beispielweise aus der eingangs zitierten Literatur. In festen Lösungen von pharmazeutischen Wirkstoffen in Polymeren liegt der Wirkstoff molekulardispers im Polymer vor.

Vor der Koextrusion muß die Masse für jede Schicht der Arzneiform separat zubereitet werden. Zu diesem Zweck werden die Ausgangs-

komponenten lösungsmittelfrei in einem separaten Extruder oder Schmelzebehälter mit nachgeschalteter Zahnradpumpe verarbeitet. Dabei können die Komponenten einzeln oder als Trockenvormischung kontinuierlich (z.B. über Differentialdosierungswaagen) einge-  
5 speist werden. In dem Extruder oder Schmelzebehälter erfolgt dann ein Vermischen und/oder Erweichen oder Aufschmelzen der Masse. Wenn man wünscht, einen insbesondere temperaturempfindlichen Wirkstoff einzuarbeiten, so wird dieser zweckmäßigerweise erst  
10 nach dem Erweichen oder Aufschmelzen der Masse zugegeben und durch Längs- und Quervermischen im Extruder oder in einem Kneter oder Mischreaktor eingearbeitet und mit der Masse homogenisiert. Für die Zubereitung der Masse ist ein Extruder, insbesondere ein  
15 Zweischneckenextruder oder Einschneckenextruder mit Mischabteil, besonders zweckmäßig, da hierbei unter materialspezifisch optimalen Bedingungen gearbeitet werden kann. Beispielsweise kann für jede Schicht eine unterschiedliche Verarbeitungstemperatur gewählt werden.

Die geschmolzenen oder plastischen Massen aus den einzelnen  
20 Extrudern oder anderen Aggregaten werden in ein gemeinsames Koextrusionswerkzeug geführt, ausgeformt und ausgetragen. Die Form der Koextrusionswerkzeuge richtet sich nach der gewünschten Arzneiform. Beispielsweise sind Werkzeuge mit ebenem Austrittsspalt, sogenannte Breitschlitzwerkzeuge, und Werkzeuge mit kreisringspaltförmigem Austrittsquerschnitt geeignet. Die Düsenausle-  
25 gung erfolgt dabei in Abhängigkeit von dem zur Anwendung kommenden polymeren Bindemittel und der gewünschten Arzneiform.

Nach dem Austrag aus dem Koextrusionswerkzeug erfolgt eine Formung zu der gewünschten Arzneiform. Dabei kann eine Vielzahl von Formen je nach Koextrusionswerkzeug und Art der Formung erzeugt werden. Beispielsweise kann man aus einem Strang, der aus einem Breitschlitzwerkzeug austritt und der insbesondere zwei oder drei Schichten aufweist, durch Ausstanzen oder Ausschneiden z.B.  
30 mittels Glühdraht, offene Mehrschichttabletten herstellen. Alternativ können offene Mehrschichttabletten über ein Werkzeug mit

kreisringspaltförmigem Austrittsquerschnitt über einen Heißabschlag, d.h. durch Zerschneiden bzw. Zerhacken des Stranges unmittelbar nach dem Austritt aus der Düse, oder vorzugsweise über einen Kaltabschlag, d.h. durch Zerschneiden 5 bzw. Zerhacken des Stranges nach zumindest teilweisem Abkühlen, separiert werden.

Geschlossene Arzneiformen, d.h. Arzneiformen, bei denen die wirkstoffhaltige Schicht vollständig von einer wirkstofffreien 10 Schicht umgeben ist, erhält man insbesondere über ein Werkzeug mit kreisringspaltförmigem Austrittsquerschnitt durch Behandlung des Stranges in einer geeigneten Quetschvorrichtung, wie sie beispielsweise in den Figuren 1 und 2, die in den nachfolgenden Beispielen erläutert wird, gezeigt ist. Dabei ist es von Vorteil, 15 wenn bei bereits abgekühlter Außenschicht die Innenschicht der Mehrschichttablette beim Eintritt in die Quetschvorrichtung noch plastisch verformbar ist. Auf diese Weise lassen sich insbesondere Tabletten, vorzugsweise Oblong-Tabletten, Dragees, Pastillen und Pellets herstellen.

20 Die mehrschichtigen Arzneiformen können in einem nachgeschalteten Verfahrensschritt nach üblichen Methoden rundiert und/oder mit einem Coating versehen werden. Das Rundieren erfolgt vorzugsweise durch Walzen, Bänder und Pressen und das Coating durch Behandlung 25 in Dragierkesseln, Wirbelschicht-, Fließbett- oder Flugschichtapparatur.

Mit dem erfindungsgemäßen Verfahren ist es somit möglich, auf 30 besonders einfache und schonende Weise feste Arzneiformen zur oralen und rektalen Verabreichung herzustellen. Außerdem bietet das Verfahren die Möglichkeit, die gewünschte Freisetzungsscharakteristik durch die Wahl der Arzneiform und des Aufbaus davon und durch die Wahl des polymeren Bindemittels in einem weiten Bereich einzustellen.

35 Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Erfindung, ohne sie zu

beschränken.

Beispiel 1

5    Über einen zweiwelligen Extruder (Typ ZSK 25) werden 10 kg/h Hydroxypropylcellulose (Klucel F) kontinuierlich dosiert und aufgeschmolzen. Parallel dazu werden über einen weiteren 2-welligen Extruder (ZSK 30) 30 kg/h Polyvinylpyrrolidon (PVP), das als Wirkstoff 30 Gew.-% Ibuprofen enthält, aufbereitet. Diese  
10    Stränge werden so gerührt, daß über eine konzentrische kreisringspaltförmige Koextrusionsdüse ein Strang, bestehend aus einem wirkstoffhaltigen PVP-Kern und einer Klucel-Hülle, unter folgenden Bedingungen extrudiert wird:

15	Extruder ZSK 30:	Extruder ZSK 25:
	Schuß 1: 43°C	Schuß 1: 70°C
	Schuß 2: 57°C	Schuß 2: 120°C
	Schuß 3: 120°C	Schuß 3: 110°C
	Schuß 4: 100°C	Schuß 4: 100°C
20	Schuß 5: 100°C	Schuß 5: 100°C
	Kopf : 100°C	Kopf : 110°C
	Düse : 100°C	Düse : 100°C

25    Dieser Strang wird dann über die in den Figuren 1 und 2 gezeigte Abquetschvorrichtung in geschlossene Oblong-Tabletten separiert.  
In Figur 1 ist die Koextrusionsdüse mit 1 bezeichnet. Der aus der Düse austretende Strang 2 (die einzelnen Schichten sind in der Figur nicht gezeigt) wird in einen Kalander mit zwei gegenläufig rotierenden Formwalzen 3 geführt. Die Formwalzen weisen Vertiefungen 5 auf, welche durch Stege 6 getrennt sind. Der Abstand der Formwalzen 3 ist so gewählt, daß sie einander an einer Linie auf einem der Stege 6 berühren oder daß lediglich ein sehr geringer Abstand besteht. Die Form der Vertiefungen 5 ist in einem weiten Bereich wählbar, so daß auf diese Weise zahlreiche Arzneiformen  
30    hergestellt werden können.  
35

Der aus der Koextrusionsdüse 1 austretende Strang 2 wird in den Vertiefungen 5 aufgenommen und durch die Stege 6 zu einzelnen Arzneiformen separiert. Mit der in Figur 1 gezeigten Vorrichtung erhält man auf diese Weise Oblong-Tabletten 4, die miteinander 5 noch über den Grat 8 verbunden sind.

Alternativ kann das Quetschen mit der in Figur 2 gezeigten Vorrichtung erfolgen. Der aus der Koextrusionsdüse austretende Produktstrang 2 wird in eine Vorrichtung geführt, welche zwei 10 einander gegenüberliegende und den Strang 2 umschließende Quetschbalken 7 aufweist. Die Quetschbalken 7 sind senkrecht zum Strang 2 beweglich (in Fig. 2 durch die Pfeile angedeutet) und weisen einander gegenüberliegende Vertiefungen, entsprechend den Vertiefungen auf den Kallanderwalzen 3 in der Figur 1, auf. Um 15 die Arzneiform zu separieren, werden die Quetschbalken 7 in Richtung auf den Strang 2 bewegt, bis sie einander berühren oder einen nur noch sehr geringen Abstand besitzen. Auf diese Weise kommt es zu einer Separierung der Arzneiform, wobei die einzelnen Arzneiformen noch über einen Grat 8 miteinander verbunden sind. 20 Mit der in Figur 2 gezeigten Vorrichtung erhält man ebenfalls geschlossene Oblong-Tabletten.

Die erhaltenen Oblong-Tabletten können in üblicher Weise, beispielsweise in rotierenden Kesseln, entgratet werden.

25

Die Klucel-Außenhülle der erhaltenen Oblong-Tabletten bewirkt eine langsamere Freisetzung des im PVP-Kern dispers verteilten Wirkstoffes.

30

### Beispiel 2

Nach den in Beispiel 1 angegebenen Verfahren und mit den dort beschriebenen Materialien, wobei die Hydroxypropylcellulose 5 % Coffein enthält, erhält man Tabletten, die im Kern Ibuprofen und 35 in der Außenschicht Coffein enthalten.

Beispiel 3

Über einen zweiwelligen Extruder (Typ ZSK 25) werden 10 kg/h eines Gemisches aus Hydroxypropylcellulose und Ethylcellulose im Gewichtsverhältnis 8:1 kontinuierlich dosiert und aufgeschmolzen. Parallel dazu werden über einen weiteren zweiwelligen Extruder (ZSK 30) 15 kg/h Polyvinylpyrrolidon, das als Wirkstoff 40 Gew.-% Paracetamol enthält, aufbereitet. In einem dritten Strang werden über eine Zahnrädpumpe 15 kg/h Hydroxypropylcelluloseschmelze, die als Wirkstoff 40 Gew.-% Paracetamol enthält, fördert.

Diese Stränge werden so in eine konzentrische kreisringspaltförmige Koextrusionsdüse geführt, daß ein Strang extrudiert wird, der aus einem Hydroxypropylcellulosekern mit geringer Freisetzungsrates, einer umgebenden Schicht von Polyvinylpyrrolidon hoher Freisetzungsrates und einer Hydroxypropylcellulose/Ethylcellulose-Hülle besteht (die Extrusionsbedingungen sind wie in Beispiel 1 angegeben).

Der extrudierte Strang wird über die in Figur 1 oder Figur 2 gezeigte Abquetschvorrichtung in einzelne geschlossene Tabletten separiert.

Durch die erhaltene Mehrschichttablette kann die Freisetzungskinetik des Wirkstoffes zur Erhöhung der Patientencompliance optimal gesteuert werden.

Beispiel 4

In einem zweiwelligen Extruder (Typ ZSK 30) werden 15 kg/h Polyvinylpyrrolidon, das als Wirkstoff 30 Gew.-% Nifedipin enthält, aufbereitet. In einem weiteren Strang werden parallel dazu über eine Zahnrädpumpe 15 kg/h Hydroxypropylcelluloseschmelze, die als Wirkstoff 40 Gew.-% Nifedipin enthält, gefördert.

Die beiden Stränge werden so über eine Breitschlitzdüse (3 Schlitze) geführt, daß eine Masse mit Sandwichstruktur extrudiert wird, die aus einer Hydroxypropylcelluloseschicht mit geringer Freisetzungsrage, die auf beiden Seiten von einer Polyvinylpyrrolidonschicht mit hoher Freisetzungsrage umgeben ist, besteht (Extrusionsbedingungen wie in Beispiel 1 angegeben).

Der extrudierte Strang wird über eine Ausstanzvorrichtung in offene Mehrschichttabletten separiert.

10

In einem anschließenden Verfahrensschritt können die erhaltenen offenen Mehrschichttabletten in einem Dragierkessel mit einem Acrylsäurecopolymer umhüllt werden.

15 Durch die Sandwichstruktur der Mehrschichttablette kann die Freisetzungskinetik des Wirkstoffes zur Erhöhung der Patientencompliance optimal gesteuert werden.

#### Beispiel 5

20

Man erzeugt nach dem in Beispiel 1 angegebenen Verfahren und mit den dort angegebenen Materialien einen Strang, der über eine geeignete Kaltabschlagvorrichtung in offene Mehrschichttabletten separiert wird. Die Klucel-Außenhülle bewirkt eine langsamere 25 Freisetzung des im PVP-Kern dispers verteilten Wirkstoffes.

#### Beispiel 6

Mit den in Beispiel 3 beschriebenen Materialien und nach den dort 30 beschriebenen Verfahren erzeugt man einen Strang aus einem Hydroxypropylcellulose-Kern geringer Freisetzungsrage, einer umgebenden Schicht von Polyvinylpyrrolidon mit hoher Freisetzungsrage und einer äußeren Schicht aus Hydroxypropylcellulose/Ethylcellulose. Dieser Strang wird über eine Kaltabschlagvorrichtung in 35 einzelne offene Mehrschichttabletten separiert.

Durch diese Anordnung der Mehrschichttablette kann die Freisetzungskinetik zur Erhöhung der Patientencompliance optimal gesteuert werden.

5

Beispiel 7

Über einen zweiwelligen Extruder (Typ ZSK 25) werden 10 kg/h Polylactid kontinuierlich dosiert und aufgeschmolzen. Parallel dazu werden in einem weiteren zweiwelligen Extruder (Typ ZSK 30) 10 kg/h Polyvinylpyrrolidon, das als Wirkstoff 40 Gew.-% Ibuprofen enthält, aufbereitet. Die beiden Stränge werden über eine kreisringspaltförmige Koextrusionsdüse so geführt, daß man einen Strang erhält, der aus einem wirkstoffhaltigen PVP-Kern und einer Polylactid-Hülle besteht (Estrusionsbedingungen wie in Beispiel 1 angegeben).

Dieser Strang wird über eine Kaltabschlagvorrichtung in einzelne offene Mehrschichttabletten separiert.

20 Die Polylactidhülle ist hydrolysestabil und kann sowohl enzymatisch als auch hydrolytisch zersetzt werden, so daß der Wirkstoff aus der Kernmatrix freigesetzt werden kann.

Beispiel 8

25

Über einen zweiwelligen Extruder (ZSK 25) werden 10 kg/h Vinylpyrrolidon/Vinylacetat (6:4)-Copolymer (30 Gew.-%) mit 40 Gew.-% Mannit und 30 Gew.-% Verapamil aufgeschmolzen. Parallel dazu werden über einen weiteren zweiwelligen Extruder (ZSK 30) 30 kg/h Hydroxypropylcellulose, die als Wirkstoff 30 Gew.-% Verapamil enthält, aufbereitet. Die beiden Stränge werden über eine kreisringspaltförmige Koextrusionsdüse unter den in Beispiel 1 genannten Bedingungen extrudiert. Die Ausformung zu Tabletten erfolgt mit der in Figur 2 gezeigten Vorrichtung nach der in Beispiel 1 angegebenen Methode. Die Tabletten bestehen aus einem wirkstoffhaltigen Hydroxypropylcellulosekern und einer Vinylpyrrolidon/-

**Vinylacetat-Copolymer-Mannithülle.**

5

**Beispiel 9**

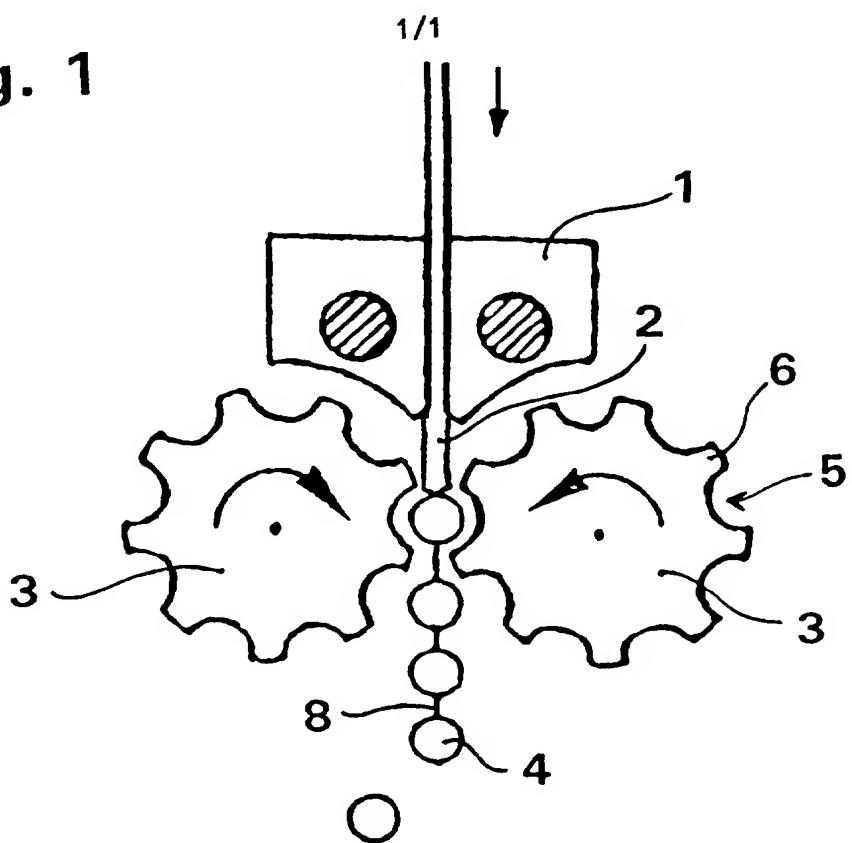
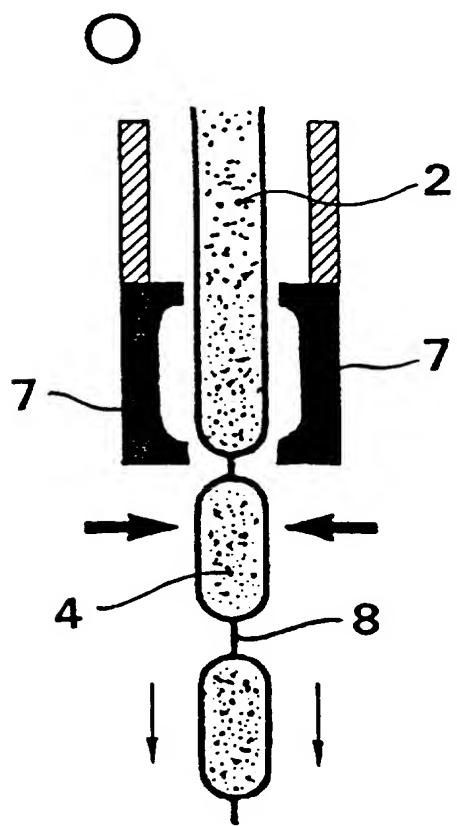
Nach dem in Beispiel 2 angegebenen Verfahren werden Tabletten  
10 hergestellt, die einen Hydroxypropylcellulose-Kern (niedrig  
substituierte Hydroxypropylcellulose, Typ LH 31) mit Vitamin A  
und E und eine Hydroxypropylcellulose-Hülle (Klucel F) mit Vi-  
tamin C besitzen.

15

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Verfahren zur Herstellung mehrschichtiger, fester Arzneiformen zur oralen oder rektalen Verabreichung,  
dadurch gekennzeichnet,  
daß man mindestens zwei Massen, die jeweils ein thermoplastisches, pharmakologisch akzeptables und in physiologischer Umgebung lösliches oder quellbares polymeres Bindemittel umfassen und von denen wenigstens eine einen pharmazeutischen Wirkstoff enthält, koextrudiert und das koextrudierte mehrschichtige Material zu der gewünschten Arzneiform formt.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das polymere Bindemittel für eine wirkstofffreie Schicht ausgewählt ist unter Hydroxyalkylcellulosen, Alkylcellulosen, Hydroxyalkyl-Alkylcellulosen, Cellulosephthalaten, Polyacrylaten, Galactomannanen und Polylactiden.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet,  
daß das polymere Bindemittel für eine wirkstoffhaltige Schicht ausgewählt ist unter Polyvinylpyrrolidonen, Copolymerisaten von N-Vinylpyrrolidon und Vinylestern und Hydroxyalkylacrylaten.
4. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß man einen Wirkstoff verwendet, der ausgewählt ist unter Ibuprofen, Ketoprofen, Flurbiprofen, Acetylsalicylsäure, Verapamil, Paracetamol, Nifedipin, Coffein, Captopril und Vitaminen oder Mischungen von zwei oder mehreren dieser Wirkstoffe.
5. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß man zur Herstellung geschlossener Arzneiformen die Koextrusion mit einer konzentrischen kreisringspaltförmigen Koextrusionsdüse und die Formung in einem Formkalander oder durch Heiß- oder Kaltabschlag durchführt.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß man zur Herstellung offener Arzneiformen, insbesondere offener Mehrschichttabletten, die Koextrusion unter Verwendung einer Breitschlitzdüse und die Formung durch Ausstanzen durchführt.  
5
7. Verfahren nach Anspruch 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, daß man als polymeres Bindemittel für die Außenschicht(en) Hydroxypropyl-Cellulose und für die Innenschicht bzw. den Kern Polyvinylpyrrolidon verwendet.  
10
8. Verfahren nach einem der Ansprüche 5 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß man als Wirkstoff Ibuprofen alleine oder Ibuprofen/Coffein oder die Vitamine A, C, E verwendet, wobei sich das Ibuprofen bzw. die Vitamine A und E im Kern und das Coffein bzw. das Vitamin C in der Außenschicht befinden.  
15
9. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, daß man die mehrschichtigen Arzneiformen in einem anschließenden Verfahrensschritt rundiert und/oder mit einem Coating versieht.  
20
10. Mehrschichtige feste Arzneiform zur oralen oder rektalen Verabreichung, erhältlich nach einem Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9.  
25

**Fig. 1****Fig. 2**

**PCT**

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<b>(51) Internationale Patentklassifikation 6 :</b> <b>A61K 9/20</b>		<b>A3</b>	<b>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer:</b> <b>WO 97/15293</b>
			<b>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:</b> <b>1. Mai 1997 (01.05.97)</b>
<b>(21) Internationales Aktenzeichen:</b> <b>PCT/EP96/04601</b>		<b>(81) Bestimmungsstaaten:</b> AU, BG, BR, CA, CN, CZ, HU, IL, JP, KR, MX, NO, NZ, PL, RU, SG, SI, SK, TR, UA, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).	
<b>(22) Internationales Anmeldedatum:</b> <b>23. Oktober 1996 (23.10.96)</b>		<b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> <i>Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>	
<b>(30) Prioritätsdaten:</b> 195 39 361.9      23. Oktober 1995 (23.10.95)      DE		<b>(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts:</b> <b>14. August 1997 (14.08.97)</b>	
<b>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US):</b> BASF AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-67056 Ludwigshafen (DE).			
<b>(72) Erfinder; und</b>			
<b>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US):</b> BREITENBACH, Jörg [DE/DE]; Hans-Sachs-Ring 7a, D-68199 Mannheim (DE). HÄRTL, Axel, Paul [DE/DE]; Rat-Klingmann-Weg 3, D-67246 Dirmstein (DE). HOFMANN, Jürgen [DE/DE]; Münschbuschweg 30c, D-67069 Ludwigshafen (DE). ROSENBERG, Joerg [DE/DE]; Bruchstrasse 29, D-67158 Ellerstadt (DE). SCHIESSL, Michael [DE/DE]; Otto-Hahn-Strasse 11b, D-67454 Haßloch (DE). ZETTLER, Hans, Dieter [DE/DE]; Büchelhaube 23, D-67269 Grünstadt (DE).			
<b>(74) Anwalt:</b> REITSTÖTTER, KINZEBACH & PARTNER; Postfach 86 06 49, D-81633 München (DE).			
<b>(54) Title:</b> METHOD OF PRODUCING MULTI-LAYER MEDICAMENTS IN SOLID FORM FOR ORAL OR RECTAL ADMINISTRATION			
<b>(54) Bezeichnung:</b> VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON MEHRSCHICHTIGEN, FESTEN ARZNEIFORMEN ZUR ORALEN ODER REKTALEN VERABREICHUNG			
<b>(57) Abstract</b>			
The invention concerns a method of producing multi-layer medicaments in solid form for oral or rectal administration. At least two substances, which each comprise a thermoplastic, pharmacologically acceptable polymer binder which is soluble or can swell in a physiological environment, at least one of the substances comprising a pharmaceutical active substance, are coextruded and the coextruded multi-layer material is shaped to form the desired medicament.			
<b>(57) Zusammenfassung</b>			
Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung mehrschichtiger, fester Arzneiformen zur oralen oder rektalen Verabreichung, wobei man mindestens zwei Massen, die jeweils ein thermoplastisches, pharmakologisch akzeptables und in physiologischer Umgebung lösliches oder quellbares polymeres Bindemittel umfassen und von denen wenigstens eine einen pharmazeutischen Wirkstoff enthält, koextrudiert und das koextrudierte mehrschichtige Material zu der gewünschten Arzneiform formt.			

**LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AM	Armenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Österreich	GE	Georgien	NE	Niger
AU	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BB	Barbados	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BE	Belgien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BF	Burkina Faso	IE	Irland	PL	Polen
BG	Bulgarien	IT	Italien	PT	Portugal
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Rumänien
BR	Brasilien	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
BY	Belarus	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SG	Singapur
CG	Kongo	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	SK	Slowakei
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CM	Kamerun	LR	Liberia	SZ	Swasiland
CN	China	LK	Litauen	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
EE	Estland	MG	Madagaskar	UG	Uganda
ES	Spanien	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	MN	Mongolei	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MR	Mauretanien	VN	Vietnam
GA	Gabon	MW	Malawi		

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 96/04601

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 6 A61K9/20

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 91 10425 A (BROWN UNIVERSITY RESEARCH) 25 July 1991 see the whole document -----	1-10

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

1

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
20 June 1997	03.07.97
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016	Authorized officer  Ventura Amat, A

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International Application No

PCT/EP 96/04601

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9110425 A	25-07-91	US 5158881 A	27-10-92
		AT 131728 T	15-01-96
		CA 2049056 A	09-07-91
		DE 69115571 D	01-02-96
		DE 69115571 T	09-05-96
		EP 0462269 A	27-12-91
		ES 2080939 T	16-02-96
		HK 58896 A	12-04-96
		JP 4507423 T	24-12-92
		US 5389535 A	14-02-95
		US 5283187 A	01-02-94
		US 5284761 A	08-02-94
		US 5418154 A	23-05-95

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP 96/04601

## A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 A61K9/20

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 91 10425 A (BROWN UNIVERSITY RESEARCH) 25.Juli 1991 siehe das ganze Dokument -----	1-10

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmelde datum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmelde datum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmelde datum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfändischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfändischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

1

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

20.Juni 1997

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

03.07.97

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Ventura Amat, A

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 96/04601

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9110425 A	25-07-91	US 5158881 A	27-10-92
		AT 131728 T	15-01-96
		CA 2049056 A	09-07-91
		DE 69115571 D	01-02-96
		DE 69115571 T	09-05-96
		EP 0462269 A	27-12-91
		ES 2080939 T	16-02-96
		HK 58896 A	12-04-96
		JP 4507423 T	24-12-92
		US 5389535 A	14-02-95
		US 5283187 A	01-02-94
		US 5284761 A	08-02-94
		US 5418154 A	23-05-95